

AN - 1982-36001E [25]

A - [001] 013 04- 06- 067 07& 07- 070 075 09& 101 15- 18- 231 239 240 244  
 245 252 255 256 273 300 305 306 364 365 443 477 52& 52- 525 526 53&  
 532 533 535 54& 55& 551 56& 560 566 575 596 645 688 720

AP - JP19800126107 19800912

CPY - TEIZ-N

DC - A96 B07 P33

DR - 0179-U 0276-U 1583-U

FS - CPI;GMPI

IC - A61J3/07 ; A61K9/48 ; A61K31/45

KS - 0034 0037 0060 0072 0105 0231 0906 1977 1980 1985 1986 2007 2208 2209  
 2304 2321 2628 2654 2673 2726 2766 2837 3198 3199 3200 3201 3202 3250

MC - A03-C01 A08-E03 A12-B07 A12-V01 B04-B04A B04-C02 B04-C03A B04-C03B  
 B07-D08 B12-M06 B12-M11

M1 - [01] M423 M431 M782 M903 R031 V751

- [02] F011 F012 F423 G011 G100 H211 H401 H402 H481 H482 H521 H589 H713  
 H721 J011 J012 J131 J171 J221 J521 L810 L941 M210 M211 M212 M262 M272  
 M273 M280 M281 M311 M312 M313 M320 M321 M323 M331 M332 M342 M349 M381  
 M383 M391 M393 M423 M431 M510 M520 M521 M530 M531 M540 M620 M782 M903  
 Q620 R031 V712 V713 V735 V743 V751

M2 - [03] F012 F113 G011 G020 G100 G211 H1 H102 H181 H4 H401 H481 H5 H541  
 H542 H716 H721 H8 M210 M213 M214 M231 M232 M233 M272 M273 M281 M311  
 M313 M321 M332 M342 M343 M373 M383 M391 M413 M414 M431 M510 M520 M521  
 M531 M540 M782 M903 P522 R031

- [04] D012 D016 D025 D120 H4 H401 H441 H8 M210 M211 M225 M232 M240 M283  
 M320 M412 M431 M511 M520 M530 M540 M782 M903 M910 R031 V0 V350

- [05] G031 G036 G039 G060 G563 G640 H4 H401 H461 H7 H720 H724 H8 M1  
 M126 M134 M210 M211 M222 M232 M240 M282 M311 M312 M321 M332 M341 M342  
 M344 M415 M431 M510 M520 M530 M542 M782 M903 M910 R031 V0 V340

- [06] F012 F013 F014 F015 F016 F432 G011 G100 H3 H341 J0 J012 J2 J212  
 M1 M113 M210 M211 M240 M272 M282 M320 M413 M431 M510 M521 M531 M540  
 M782 M903 P522 R031

- [07] G018 G100 H5 H542 H7 H723 H8 K0 L9 L951 M210 M211 M226 M232 M240  
 M272 M282 M320 M414 M431 M510 M520 M531 M540 M782 M903 P522 R031 V0  
 V801

- [08] F011 F013 F014 F015 F512 G013 G019 G100 H2 H211 J0 J011 J1 J111  
 J5 J521 K0 K4 K431 K499 K5 K534 L9 L941 M1 M123 M145 M280 M320 M413  
 M431 M510 M521 M532 M540 M782 M903 M910 Q623 R031

- [10] G011 G022 G111 G221 H1 H100 H141 K0 K5 K534 M1 M122 M145 M210  
 M211 M240 M281 M320 M414 M431 M510 M520 M532 M540 M782 M903 Q623 R031

M6 - [09] M903 P522 Q623 R031 R120 R307 R309 R318

PA - (TEIZ-N) TEIZO SEIYAKU KK

PN - JP57050915 A 19820325 DW198218 005pp

- JP60005568B B 19850212 DW198510 000pp

PR - JP19800126107 19800912

RR - 01391

XIC - A61J-003/07 ; A61K-009/48 ; A61K-031/45

AB - J57050915 Capsule having a homogeneous coating layer comprising a hydrophilic polymer contg. a dyestuff is formed on the surface of soft capsule film comprising mainly gelatin.

- Examples of the hydrophilic polymers are hydroxypropyl cellulose, cellulose acetate phthalate, carboxymethyl cellulose, methyl cellulose, ethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohol, gelatin and gum arabic, but hydroxypropyl cellulose and gelatin are pref. The dyestuff includes Food yellow No. 5, Food yellow No. 4 (tartrazine) and Food red No. 104. Pref. labile drugs are for heart failure (e.g. nifedipine,

ubidecarenone, bufetolol hydrochloride, oxprenolol hydrochloride, indenolol hydrochloride), vitamin E or its analogues and vitamin D3 or its analogues. Soft capsules can be prepd. in conventional manner. An agent for imparting opacity (e.g. titanium dioxide, iron oxide, calcium carbonate) and antiseptics (e.g. p-aminobenzoic acid, p-oxybenzoic acid ester, sorbic acid, benzyl alcohol) may be added to the gelatin sheet.

- The capsule is useful for drugs which are labile to light. Decompsn. and denaturation of such drugs can be avoided using the soft capsule.

**IW - SOFT CAPSULE LIGHT LABILE DRUG COMPRISE GELATIN HOMOGENEOUS COATING LAYER HYDROPHILIC POLYMER CONTAIN DYE**

**IKW - SOFT CAPSULE LIGHT LABILE DRUG COMPRISE GELATIN HOMOGENEOUS COATING LAYER HYDROPHILIC POLYMER CONTAIN DYE**

**NC - 001**

**OPD - 1980-09-12**

**ORD - 1982-03-25**

**PAW - (TEIZ-N) TEIZO SEIYAKU KK**

**TI - Soft capsules for light-labile drugs - comprising gelatin with homogeneous coating layer of hydrophilic polymer contg. dyestuff**

⑯ 日本国特許庁 (JP)  
⑰ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開  
昭57-50915

⑯ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 9/48  
A 61 J 3/07

識別記号  
7057-4C  
6580-4C

⑯ 公開 昭和57年(1982)3月25日  
発明の数 2  
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑯ 光不安定性薬物を包蔵するための軟カプセル  
及びその製造法

⑯ 特 願 昭55-126107

⑯ 出 願 昭55(1980)9月12日

⑯ 発明者 本田忠雄  
東京都文京区大塚3-33-5

⑯ 発明者 伊藤述弘  
東京都杉並区松庵2-11-32  
⑯ 出願人 帝三製薬株式会社  
東京都中央区日本橋本町2丁目  
9番地  
⑯ 代理人 弁理士 前田純博

明細書

1. 発明の名称

光不安定性薬物を包蔵するための軟カプセル  
及びその製造法

2. 特許請求の範囲

1. ゼラチンを主体とする軟カプセルの皮膜表面に、染料を含む親水性重合体の均一なコーティング層が形成されていることを特徴とする光不安定性薬物を包蔵するための軟カプセル。
2. コーティング層に不透明化剤が均一に分散せしめられている、特許請求の範囲第1項記載の光不安定性薬物を包蔵するための軟カプセル。
3. 染料が食用黄色4号又は5号である、特許請求の範囲第1項記載の光不安定性薬物を包蔵するための軟カプセル。
4. 親水性重合体がゼラチン又はヒドロキシプロピルセルロースである、特許請求の範囲第

1. 項記載の光不安定性薬物を包蔵するための軟カプセル。

5. ゼラチンを主体とする軟カプセルの皮膜表面に、染料を含む親水性重合体の水溶液を均一にコーティングし、次いで乾燥することを特徴とする光不安定性薬物を包蔵するための軟カプセルの製造法。

6. 不透明化剤を均一に分散せしめた親水性重合体の水溶液を用いる、特許請求の範囲第5項記載の光不安定性薬物を包蔵するための軟カプセルの製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、光不安定性薬物を包蔵するための軟カプセルに関するものである。

軟カプセルとは、ゼラチンにグリセリンやソルビトール等の可塑剤を配合して得られる軟化したゼラチンから形成されるカプセルである。かかる軟カプセルは、例えば、2枚の軟化したゼラチンシートの間に薬物をはさみ込み、適当な形に加圧成形するという方法によつて軟カプ

Scanned  
d

1  
11  
2000

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

セル製剤を製造するために用いられている。軟カプセルは、薬物を一定量、密閉した状態で包みしめるため、液状の薬物を包みすることも可能であり、携帯に便利であるばかりでなく、経口的に投与することによって包みされている薬物の薬理効果を迅速に發揮させるという特徴を有する。従つて、かかる軟カプセルを用いた軟カプセル製剤は、心疾患治療剤、特に虚血性心疾患(狭心症)治療剤として適している。

ところで抗狭心症薬として用いられている薬物の中には光に不安定なものが多く、通常の軟カプセルに包みただけでは比較的短期間に薬物が分解するという問題がある。

薬理作用の迅速な発現と確実な薬効が絶対に必要である狭心症治療剤としては、これは重大な欠点である。

かかる欠点を解決するために、ゼラチンを主体とする軟カプセル皮膜中に光を吸収する薬物、例えば、食用黄色5号を均一に分散させる方法(特開昭55-22645号)や、ゼラチンを主体

とする軟カプセル皮膜中に特定の染料と二酸化チタン等の不透明化剤を均一に分散させる方法(特公昭54-34048号)等が提案されている。しかしながら、ゼラチン皮膜中に染料等を均一に分散させるという方法では、軟カプセル皮膜の厚さに不均一がある場合に、皮膜の薄い部分での遮光が十分ではないという欠点がある。例えば、軟カプセル製剤の一般的な製造法である、2枚の軟化したゼラチンシートの間に薬物をはさみ込み、適当な形に加圧成型するという方法で軟カプセル製剤を製造した場合には、軟カプセルにおける2枚のゼラチンシートの溶接部分は他の部分よりも薄くなり易く、従つて溶接部分での遮光が不十分となるのである。

本発明者らは、従来技術の有する前記の如き欠点を解消するために、軟カプセルの皮膜表面に染料や不透明化剤等の遮光剤を均一にコーティングする方法に着目し、鋭意研究を行なった結果、遮光剤を特定の重合体の水溶液に配合したもの用いれば、均一なコーティングが可能で

あることを知見し本発明に到達した。

即ち、本発明は、ゼラチンを主体とする軟カプセルの皮膜表面に、染料を含む親水性重合体の均一なコーティング層が形成されていることを特徴とする光不安定性薬物を包みするための軟カプセルである。

本発明におけるコーティング前の軟カプセルは、ゼラチンを主体とするものであれば公知のいかなるものでも良く、その製造法も特に限定されない。一般的に採用される方法は、ゼラチンにグリセリンやソルビトール等の可塑剤を配合しゼラチンシートをつくり、2枚のゼラチンシートの間に薬物をはさみ込み、適当な型を用いて、球体、梢円体又は円筒状等に加圧成型する方法である。ゼラチンシート中には、二酸化チタン、酸化鉄、炭酸カルシウム等の不透明化剤や、食用黄色5号、タートラジン(食用黄色4号)、食用赤色104号等の染料、あるいはD-アミノ安息香酸、D-オキシ安息香酸エステル、ソルビン酸、ベンジルアルコール等の防

腐剤が添加混合されていてもよい。

本発明においては、前記の如く公知の方法で製造された軟カプセルの皮膜表面に、染料を含む親水性重合体の均一なコーティング層が形成される。染料としては、軟カプセル中に包みされる光不安定性薬物を分解させうる波長の光を吸収しうる様なものが用いられる。例えば、光不安定性薬物がニフェニジピンの場合には、250~460nmの波長の光を吸収する染料(食用黄色4号あるいは5号)が適当である。その他、光不安定性薬物の種類に応じて、薬事法で定められている適当なタール色素を用いることができる。

親水性重合体としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース等のセルロース誘導体、ポリビニルビロリドン、ポリビニルアルコール等の水溶性合成高分子、ゼラチン、アラビアゴムがある。ヒド

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

SEARCHED 1/11/2006

ロキシプロビルセルロースとゼラチンが特に好みしい。

コーティングの方法としては、染料を含む親水性重合体の水溶液に軟カプセルを浸漬しその後乾燥する方法、あるいは前記水溶液を軟カプセルにスプレーしその後乾燥する方法等公知のいかなる方法でもよいが、均一なコーティング層を形成させるためには、染料と親水性重合体を水溶液の形で用いることが必要である。

水溶液中には、乾燥速度を調節する等のために少量の有機溶剤を含んでいても良いが、実質的に水溶液である必要があり、染料と親水性重合体を有機溶媒溶液として用いたのでは均一なコーティング層が形成されない。

本発明においては、染料を含む親水性重合体の水溶液中に、二酸化チタン、酸化鉄、炭酸カルシウム等の不透明化剤を均一に分散せしめたものを用いてもよい。

染料や親水性重合体あるいは不透明化剤の使用量、またコーティング層の厚みは特に限定さ

れるものではなく、軟カプセル中に包容される光不安定性薬物の光による分解が、実用上許容できる程度に抑制される様な範囲で任意に設定することができる。

また、前記の如くしてコーティング層を形成された本発明の軟カプセル表面には、美感、防湿性等を目的として、ステアリン酸やシリコン樹脂等を更にコーティングしてもよい。

本発明の軟カプセルに包容される光不安定性薬物としては、ビタミンD及びその類縁体、ビタミンD<sub>3</sub>及びその類縁体や心疾患治療薬等があるが、特に好ましく用いられるのは抗狭心症薬であり、これらの例としては、ニフェジピン（1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-（2'-ニトロフェニル）-3,5-ジカルボメトキシビリジン）、ユビデカレノン、塩酸ブフェトロール、塩酸オクスプレノロール、塩酸インデノロール等が挙げられる。

軟カプセル中に包容される光不安定性薬物の形態としては特に限定されるものではなく、公

知のいかなる形態のものでも使用できる。例えば、ニフェジピンの場合には、ニフェジピンとポリアルキレングリコールとグリセリンからなる液状組成物（特公昭54-34048号）、ニフェジピンとポリエチレングリコールとポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートからなる組成物（特開昭55-22631号）、ニフェジピンとポリオキシエチレン誘導体とグリセリン及び／又はプロピレングリコールからなる組成物（特開昭54-95721号）があり、ビタミンD<sub>3</sub>及びその類縁体の場合には、ビタミンD<sub>3</sub>又はその類縁体の油性溶液（特開昭54-84023号）がある。これら組成物等中には、公知の芳香剤や甘味剤等の調合補助剤を配合してもよい。

本発明の軟カプセルを用いれば、包容されている光不安定性薬物の分解・変質を防止することができ、携帯に便利で、経口的に投与することによつて包容されている薬物の薬理効果を迅速に発揮させうる軟カプセル製剤を提供することができるものである。

以下、実施例により本発明を詳述する。なお、実施例中の部はすべて重量部である。

#### 実施例1～4、比較例1～2

##### 〔軟カプセル剤の製造〕

ゼラチン7.5.5部、過グリセリン23.2部、ペラオキシ安息香酸エチル1.0部及びペラオキシ安息香酸プロピル0.3部を用いて、常法により軟カプセル皮膜用の均一な組成物を調製した。

これとは別に、ニフェジピン34.5部、マクロゴール（400）7,800部、グリセリン450部、サツカーリンナトリウム1.2部及びハツカ油1.2部を混合し、約1時間十分に攪拌して薬物を含む均一な溶液を調製した。

上記軟カプセル皮膜用組成物と薬物溶液とから、自動充填密閉機を用いて常法（打ち抜き法）により軟カプセル剤を製造した。カプセルの皮膜の厚さは約0.8mmで、1カプセル中に約3.0mgの薬物溶液（ニフェジピンは約1.0mg）が充填されていた。

Scanned

1/11/2006

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## 〔軟カプセル剤へのコーティング〕

第1表に示した如き組成のコーティング液を調製した。回転チエンバーに前述の如くしで得られた軟カプセル剤(約5000個)を入れ、これに40°Cに加温されたコーティング液を10ml/分の量で、回転チエンバーを回転(20r.p.m.)させながら2時間スプレーした。その後、60°Cの熱風を吹込み乾燥した。いずれのコーティング液を用いた場合も、均一なコーティング層が形成された。

第1表

成 分(部)	実施例				比較例 1	比較例 2
	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4		
黄色5号	5	5	5	5	—	—
酸化チタン	—	—	10	10	—	—
ゼラチン	100	—	100	—	100	100
ヒドロキシプロピルセルロース	—	100	—	100	—	—
水	98.85	98.85	98.75	98.80	98.80	98.90
ポリエチレンゴム400	10	10	10	10	—	—
合 计	10,000	10,000	10,000	10,000	10,000	10,000

## 〔コーティングされた軟カプセル剤の光安定性試験〕

前記の如くそれぞれのコーティング液でコーティングされた軟カプセル剤を、建物内の北側窓から約1mの場所に直射日光を避けて1~8週間保存した。

一定期間毎に軟カプセル剤中のニフェニピンの残存率を求めたところ、結果は第2表に示した通りであつた。

第2表

保存期間	実施例				比較例 1	比較例 2
	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4		
コーティング直後	100%	100%	100%	100%	100%	100%
1週間後	99.6	98.7	98.1	87.4	89.7	—
2 "	98.9	98.7	98.6	97.7	78.5	77.6
4 "	98.2	97.4	97.8	97.8	59.7	58.3
6 "	97.1	96.5	97.7	95.9	44.1	47.0
8 "	96.8	96.3	97.0	95.7	25.1	23.6
合 计	—	—	—	—	—	—

Scanned  
d

1  
1  
1  
2000

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

第2表から、本発明の実施例1~4のものは、8週間保存後もニフェジピンの分解が十分に抑制されていることがわかる。

一方、コーティング層に染料を含まないものは(比較例1~2)、保存期間が長くなるにつれてニフェジピンが急激に分解していることがわかる。

なお、ニフェジピンの定量法は以下の如き方法で行なつた。

軟カプセル(5個)を切断し内容物をとりだし、エーテルで軟カプセルの内壁を洗いこれを内容物に合する。この液からエーテルを除去後軟カプセル2個分に相当する内容物をとりメタノールを加えて正確に10.0mlとする。

次にこの溶液2.0mlを正確にとり、メタノールを加えて正確に10.0mlとして試料溶液とする。

試料溶液につきメタノールを対照として波長350nmの吸光度Aを測定する。軟カプセル中に含まれるニフェジピンの量は下記式によつて求められる。

1軟カプセル中のニフェジピンの量 (mg)

$$= \frac{A}{143} \times \frac{1\text{軟カプセルの内容物平均重量 (mg)}}{\text{軟カプセル2個分に相当する試料採取量 (mg)}} \times 5,000$$

143…ニフェジピン(99.0%以上の純度)をメタノールに溶解し、波長350nmの吸光度を測定したときのE<sub>1cm</sub><sup>1%</sup>値である。

特許出願人 帝三製薬株式会社

代理人 井理士 前田純博



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**